

**FACULTE DE MEDECINE
BROUSSAIS HOTEL-DIEU
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

33

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nelly ALFANDARI née SPECTOR

le 6 mai 1939 à PARIS XVIIIe

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

C.E.S. d'Ophtalmologie 1970

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LA MALADIE DE REFSUM

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE SES MANIFESTATIONS OCULAIRES.

A propos de 3 cas.

Président : Mr. G. OFFRET, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
BROUSSAIS HOTEL-DIEU
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nelly ALFANDARI née SPECTOR

le 6 mai 1939 à PARIS XVIIIe

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

C.E.S. d'Ophtalmologie 1970

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LA MALADIE DE REFSUM

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE SES MANIFESTATIONS OCULAIRES.

A propos de 3 cas.

Président : Mr. G. OFFRET, Professeur.

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mes Parents et

A mes Beaux-Parents.

A mon Mari.

Avec tout mon amour.

A mes Fils.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Guy OFFRET.

Professeur de la Chaire d'Ophtalmologie.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre
profonde reconnaissance.

A Mon Maître le Docteur P.V. MORAX.

Qui représente pour moi un modèle tant par l'étendue de ses connaissances que par sa gentillesse et son amour de l'enseignement.

A Mon Maître le Docteur P.V. MOULI.

Qui représente pour moi un modèle tant par l'érudition
de ses connaissances que par sa gentillesse et son amour
de l'enseignement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon Maître le Professeur Agrégé H. SARAUX.

Qu'il trouve ici l'expression de mes sentiments
respectueux.

A Madame le Docteur D. ARON-ROSA.

Assistante du Docteur MORAX.

Qui m'a fourni le sujet de cette thèse,
et qui m'a beaucoup aidé dans ce travail par
son savoir et sa patience.

Je lui adresse ici mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. DRY.

Il m'a beaucoup aidé dans ce travail en me permettant
d'avoir accès à ses dossiers.

Toute ma reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat :

- Monsieur le Docteur J. VOISIN.

- Monsieur le Docteur R. MANDE.

- Monsieur le Docteur HERRAULT.

- Monsieur le Docteur Lucien ROUQUES. ;

I N T R O D U C T I O N

Nous nous proposons d'étudier une affection de connaissance assez récente puisqu'individualisée pour la première fois en 1945 :

1'HEREDOPATHIA ATACTICA POLYNEURITIFORMIS ou SYNDROME DE REFSUM

Il s'agit d'un syndrome rare : une cinquantaine de cas ont été publiés depuis son isolement par Refsum en 1945.

C'est une maladie familiale, héréditaire, qu'il est encore difficile de classer mais qui forme le pont entre les dégénérescences cérébro-rétiniennes d'une part et les dégénérescences tapéto-rétiniennes associées aux hérédo-ataxies d'autre part.

H I S T O R I Q U E

En 1945 Sigvald Refsum observait pour la première fois un syndrome familial qu'il nommait "Herédo Ataxia Hemeralopica polyneuritiformis".

En 1946 il publiait les observations de cinq malades âgés de 25 à 51 ans membres de deux familles norvégiennes non apparentées entre elles.

Dans la famille A un frère et une sœur étaient atteints, dans la famille B, un membre était atteint dans une branche et deux sœurs dans une autre.

Dans les deux familles il y avait consanguinité des parents.

De l'étude de cette famille, Refsum dégage les principaux symptômes de la maladie qui sont l'association plus ou moins complète de :

- rétinite pigmentaire.
- polynévrite chronique.
- Ataxie et autres troubles cérébelleux.
- dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien.

Il cite comme symptômes moins fréquemment rencontrés :

- des anomalies pupillaires.
- affaiblissement de l'acuité auditive du type central.
- altérations cutanées de type ichtyosique.
- dysplasie épiphysaire.
- et altérations électro-cardiographiques.

Pour dissocier cette affection des ataxies héréditaires, Refsum proposait alors l'appellation plus précise et qui persiste actuellement "d'Heredopathia atactica polyneuritiformis".

En fait, la première observation de ce syndrome avait été publiée en 1939 par THIEBAUT, LEMOYNE et GUILLAUMAT, mais on ne l'avait fait entrer dans aucun cadre connu.

En 1949 REFSUM, SALOMONSEN et SKATVEDT en observent quatre cas chez des enfants.

Dans un des cas la maladie avait débuté à l'âge de 4 ans.

En 1950 aux U.S.A. publication d'un cas typique par REESE et BARETA.

En 1951 CLARKE et CRITCHLEY en publient un.

En 1954 CAMMERMEYER fait paraître un rapport préliminaire des modifications anatomo-pathologiques observées chez les malades, décrits antérieurement par REFSUM.

En 1956 description plus détaillée et confirmant les travaux de REESE et BARETA, CAMMERMEYER insiste sur l'atteinte essentielle des nerfs périphériques dont les lésions permettent d'identifier la maladie et de la classer dans le groupe des polyneuropathies hypertrophiques interstitielles.

En 1957 BILLINGS et COLL ont pu faire un examen histologique des yeux, qui a montré une absence totale de cellules sensorielles, même de leurs noyaux, ainsi qu'un dédoublement de l'épithélium pigmentaire avec prolifération.

En même temps DEREUX à Lille (1957) rapporte un cas de syndrome de Refsum qui, au point de vue histo-pathologique, présentait quelques ressemblances avec un TAY-SACHS.

A peu près en même temps en 1959, EDSTROM GRANTOFT et SANDRING en Suède, GORDON et HUDSON en Angleterre, TOUSSAINT GOERS et TOPPET en Belgique publient des observations de cette maladie.

En 1960 REFSUM lui-même résume vingt neuf observations de ce syndrome appartenant à quinze familles différentes et publiées dans la littérature depuis sa monographie de 1946.

Dans huit de ces quinze familles, 53 % des cas, les parents étaient consanguins ce qui suppose une hérédité récessive.

VELTEMA et VERJAAL en 1961 ont fait une analyse détaillée de la symptomatologie d'après vingt cinq observations.

La polynévrite et la rétinopathie pigmentaire constituent deux symptômes constants.

On y trouve de plus, par ordre de fréquence, une dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien (20 fois), une surdité de type central et des troubles électrocardiographiques (15 fois), une hyperkératose ichtyosique (12 fois), des anomalies squelettiques au niveau des mains et des pieds (3 fois), une dysplasie épiphysaire (3 fois) et une cataracte congénitale (1 fois) dans leur propre cas.

Enfin, pour la première fois un électro-rétinogramme a été pratiqué : celui-ci montre une réponse photopique diminuée et une réponse scotopique abolie.

DEREUX (Lille 1963) publie deux nouvelles observations de syndrome de Refsum et ARDOUIN PECKER PETIT (1963) publient l'observation d'une malade qui a été particulièrement analysée dans la thèse de PETIT Jocelyne (1963).

La même année KLENK et KAHLKE (1963) découvrent et isolent un acide gras ramifié anormal dans le foie et le rein d'un enfant mort de maladie de Refsum.

Il s'agit de l'acide 3-7-11-15 tétraméthyl hexadécanoïque ou acide phytanique. Découverte d'une importance primordiale puisqu'elle confirme l'hypothèse d'une surcharge lipidique émise par Refsum dès 1946 et ouvre l'ère des recherches biochimiques.

En 1965 J.L. BAUM, M. TANNENBAUM et E.H. KOLODNY (New York) publient l'observation d'un cas de syndrome de Refsum avec dystrophie cornéenne bilatérale où l'acide phytanique n'est pas retrouvé.

KAHLE et RICHTERICH dans un article sur l'acide phytanique décrivent les méthodes de son isolement et de son identification. Ils isolent cet acide dans les organes, le sérum et les urines de 6 malades atteints de syndrome de Refsum.

En 1966 première publication espagnole d'un syndrome de Refsum incomplet par GALVEZ MONTES ; c'est une publication ophtalmologique avec comme signe inhabituel une kératite par lagophthalmie et une paralysie quasi totale de la motilité extrinsèque. Le syndrome biochimique n'est pas retrouvé.

La même année en France M. BONDUELLE et COLL publient une nouvelle observation de syndrome de Refsum avec étude détaillée des lipides du sérum et des urines.

En 1967 dans une nouvelle observation GREPIN François (thèse Lyon 1967) insiste tout particulièrement sur les récentes découvertes biochimiques, sur leur importance diagnostique et peut-être même thérapeutique.

Cette observation a d'ailleurs été publiée en 1968 et 1970 par ROUGIER et COLL.

Citons enfin les études importantes de KAHLE et COLL 1965, ELDJARN et COLL 1967, STEINBERG et COLL 1967 qui tentent de préciser l'origine de l'acide phytanique chez l'homme, son métabolisme et son rôle dans la physiopathologie de la maladie de Refsum.

Résumons nous : Décrit pour la première fois dans la littérature en 1939 par THIEBAULT LEMOYNE et GUILLAUMAT, ce syndrome a été individualisé cliniquement par Refsum en 1945 qui lui a donné son nom.

En 1963 KLENK et KAHLE isolent l'acide phytanique accumulé dans le foie et le rein d'un enfant mort de la maladie de Refsum et ouvrent l'ère des recherches biochimiques.

E T U D E G E N E T I Q U E

Dans le syndrome de Refsum, les parents du malade ont toujours une apparence extérieure saine et normale.

C'est une maladie familiale

1 - La consanguinité des parents est fréquente.

2 - Plusieurs membres d'une même fratrie sont souvent atteints.

Enfin les filles sont aussi souvent atteintes que les garçons.

Ces faits caractérisent une hérédité autosomale récessive.

Un caractère récessif ne peut s'exprimer dans le phénotype que si le patrimoine héréditaire de l'individu le porte en double dose. Le sujet est alors homozygote "dd" pour la tare considérée "d".

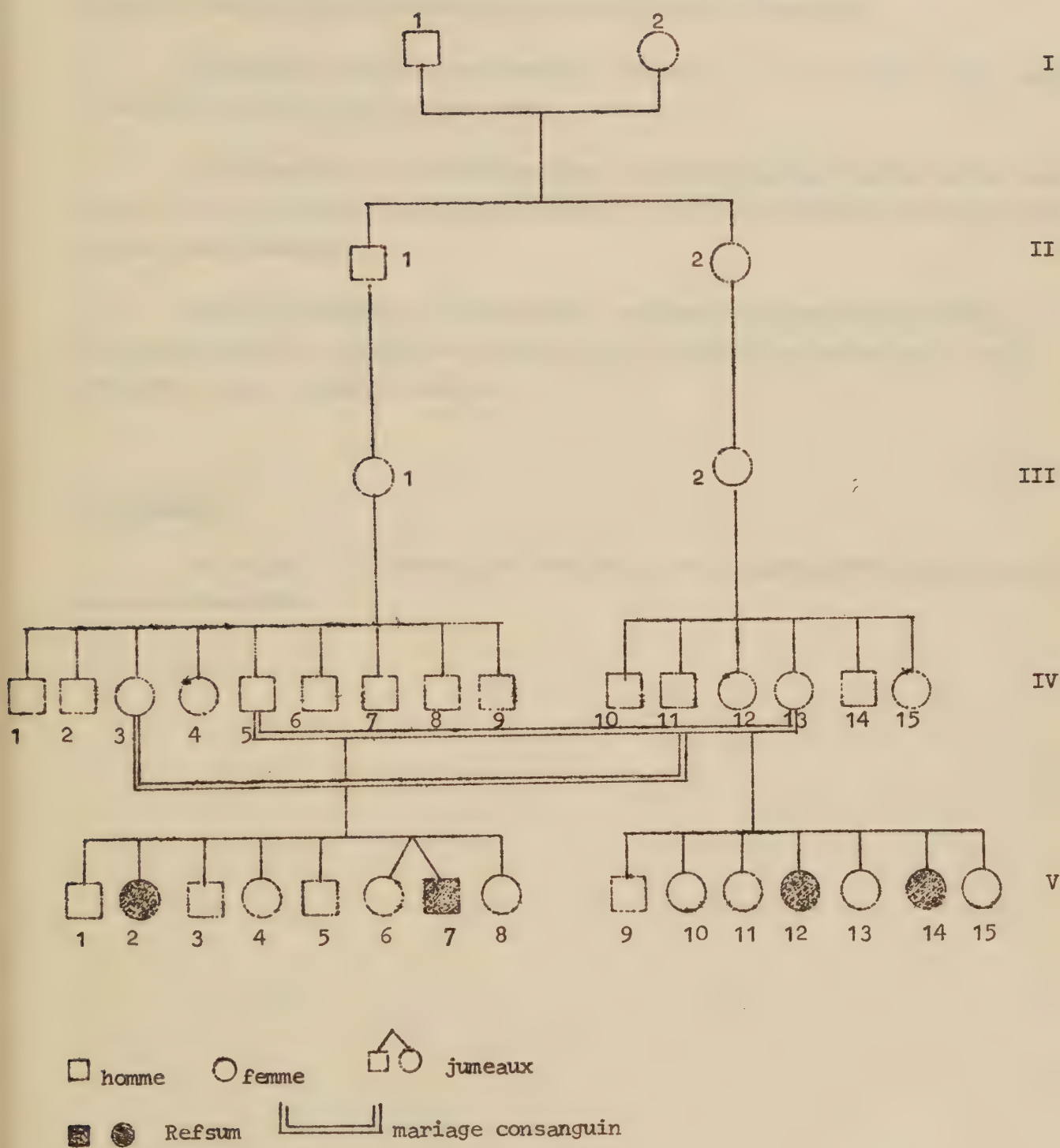
Les géniteurs qui sont d'apparence saine sont donc par définition hétérozygotes c'est-à-dire porteurs du gène à l'état simple. Ce gène n'a pas de traduction phénotypique décelable et le porteur est sain.

La descendance des géniteurs l'un et l'autre hétérozygote pour le même caractère récessif est composée de :

$1/4$ homozygotes malades "dd"

$1/4$ homozygotes sains DD

$1/2$ hétérozygotes Dd sains comme leurs parents.



(D'après Franceschetti Rapport Sté. Frse. d'Opht. 1963 Vol. II p. 1.080)

La consanguinité élève considérablement les chances de rencontre de deux sujets hétérozygotes pour une même tare, aussi les taux de consanguinité sont-ils plus élevés dans les maladies récessives.

L'hérédité est ici autosomale récessive car les filles sont aussi souvent atteintes que les garçons.

La détection des hétérozygotes c'est-à-dire des sujets sains porteurs de la tare est d'un grand intérêt, mais les résultats obtenus sont encore peu probants.

Dans la maladie de Refsum on a recherché la présence d'acide phytanique dans le sérum des parents qui sont hétérozygotes mais les résultats sont contradictoires.

EN RESUME :

La maladie de Refsum est donc bien une maladie héréditaire autosomale récessive.

DESCRIPTION CLINIQUE

Le début de la maladie se situe dans la deuxième ou troisième décade de la vie dans plus de 50 % des cas entre cinq et dix ans pour les autres.

Le tableau clinique de l'heredopathia atactica polyneuritiformis a été magistralement décrit par S. Refsum dans son article original et il n'y a pour ainsi dire rien à ajouter.

Nous décrivons :

UN TABLEAU OCULAIRE :

Les signes oculaires sont variés et disparates mais toutes les observations décrites dans la littérature s'accordent pour leur reconnaître une importance capitale par la constance de certains d'entre eux et par la similitude de leurs associations pour d'autres. Ce sont :

1°) Une RETINITE PIGMENTAIRE dite atypique, constante, associant :

- Héméralopie
- Rétrécissement concentrique du champ visuel
- Modifications ophtalmoscopiques
- Modifications de l'Electrorétinogramme et de l'Angiographie fluorescéinique.

2°) Des ANOMALIES PUPILLAIRES, inconstantes (60 % des cas)

3°) Enfin, des ANOMALIES OCULAIRES CONGENITALES beaucoup plus rares associées à la rétinite pigmentaire.

Nous allons essayer de dégager les éléments caractéristiques de la rétinite pigmentaire du syndrome de Refsum qui, en fait, évoque de très près la forme typique.

A - L'HEMERALOPIE :

Elle représente le signe fonctionnel le plus évocateur.

Elle désigne une chute de l'acuité visuelle aux bons éclairages et à l'obscurité.

On connaît sa précocité et sa valeur dans la rétinite pigmentaire typique.

Lors du passage brusque de la lumière à l'obscurité l'adaptation d'un sujet atteint de rétinite pigmentaire ne se fait pas, ou seulement avec une lenteur extrême mettant plusieurs heures pour atteindre un niveau suffisant.

Très souvent même le pouvoir d'adaptation est inexistant.

Il y a non seulement ralentissement de l'adaptation mais aussi élévation du seuil lumineux. La courbe d'adaptation serait classiquement monophasique représentée uniquement par la portion attribuée aux cônes.

En réalité les faits sont plus complexes, on peut observer des cas où il subsiste une adaptation partielle des bâtonnets ; exceptionnellement des cas proches de la normale et dans les cas anciens l'adaptation primaire est également atteinte et la courbe aplatie dans son ensemble.

L'héméralopie est constamment retrouvée dans le syndrome de Refsum. Dans les 3 observations que nous présentons, elle est présente 3 fois.

Les seuls cas où sa présence est douteuse sont ceux de REFSUM SALOMONSEN 1949, jeunes enfants de 4 et 7 ans où la maladie avait débuté vraiment très tôt.

Son début exact est difficile à préciser mais il est certain qu'elle apparait très tôt dans la première décade avant les troubles moteurs.

Elle précède également la baisse de l'acuité visuelle centrale.

B - RETRECISSEMENT DU CHAMP VISUEL :

C'est aussi un signe de début, il s'annonce par 1 scotome en croissant auquel succède un scotome annulaire qui évolue pour aboutir à un rétrécissement concentrique du champ visuel, voir à un champ visuel tubulaire.

Les lésions sont bilatérales.

L'acuité visuelle centrale est souvent parfaitement conservée et normale ce qui retarde le diagnostic de l'affection.

Ces anomalies du champ visuel sont également constantes elles se retrouvent d'ailleurs à des degrés différents dans nos trois cas.

C - MODIFICATIONS OPHTALMOSCOPIQUES :

Elles sont variées et il est difficile de les réunir en un tableau unique.

Après étude des différents cas publiés dans la littérature nous pouvons dire que tout peut se voir depuis le tableau ophtalmologique de la rétinite pigmentaire typique jusqu'à celui de la rétinite pigmentaire sans pigments.

Rappelons le tableau de la rétinite pigmentaire typique qui est le suivant :

Atrophie papillaire donnant une coloration cireuse jaune chamois à la papille, vaisseaux grêles surtout les artères, pigmentation typique se distribuant sous forme d'amas stellaires rappelant les ostéoblastes. Ostéoblastes anastomosés entre eux et ayant fréquemment une localisation périvasculaire.

Pigmentation le plus souvent annulaire et respectant l'extrême périphérie, ayant tendance à progresser vers le centre avec le temps, mais respectant pendant longtemps la région maculaire.

A ces symptômes s'ajoute une coloration pâle de l'ensemble de la rétine due à une atrophie de l'épithélium pigmenté ; parfois un aspect de sclérose des vaisseaux choroïdiens dans les stades tardifs.

Ce tableau typique se rencontre rarement dans le syndrome de Refsum surtout dans sa forme complète : TOUSSAINT 1959 l'a rencontré une fois au complet, REESE et BARETA 1950 plus ou moins incomplet ce qui fait peu si l'on compte que cela fait seulement deux cas sur les trente deux relevés dans la littérature.

Par contre sur nos trois observations personnelles nous trouvons deux fois ce tableau typique dans les observations 2 et 3.

En fait 3 tableaux se rencontrent plus fréquemment dans le syndrome de Refsum.

Le premier retrouvé 15 fois sur les 32 cas de la littérature est le plus fréquent.

C'est un aspect de remaniement pigmentaire de saupoudrage pigmenté décrit sous le nom de "choriorétinite poivre et sel".

La pigmentation apparaît à la périphérie de la rétine sous forme de fines mottes de pigments, non noires, donnant à la rétine un aspect poivre et sel assez caractéristique.

Suivant les observations se rajoutent d'autres signes qu'on trouve également dans la forme typique à savoir ; papilles décolorées, vaisseaux rétrécis, mais cela n'est pas constant.

Un deuxième tableau se rencontre fréquemment, c'est celui de la Rétinite pigmentaire sans pigment c'est ce qu'on trouve chez le malade de THIEBAUT, LEMOYNE, GUILLAUMAT 1939-1961 et chez celui de DEREUX 1963, cette forme est celle que l'on rencontre également chez les malades I et II de Refsum.

On peut rencontrer également :

- Une hyperpigmentation diffuse de la rétine.
- Des taches pigmentaires périphériques de coloration noire, de formes et de dimensions variables mais qui n'ont jamais l'aspect d'ostéoblastes (REFSUM 1946 (maladie 4 et 5), BILLINGS 1957, GALVEZ MONTES 1966).

Enfin une dernière forme peut se rencontrer particulière par la répartition de son pigment.

C'est une atteinte mixte où à des remaniements pigmentaires périphériques s'associent des remaniements de la région maculaire entraînant une baisse de l'Acuité visuelle centrale.

Cet aspect se retrouve chez le malade de ROSS et FLEMMING 1956, chez le malade n° 2 d'EDSTROM 1959 et chez un des trois malades que nous présentons dans cette thèse (n° 1).

D - ELECTRORETINOGRAPHIE :

Dès 1945 KARPE avait montré qu'il n'y avait pas de réponse électrorétinographique dans la rétinite pigmentaire et souvent avant l'apparition des signes cliniques ou ophtalmoscopiques. L'absence de réponse électrorétinographique dans la dégénérescence tapeto rétinienne diffuse démontrée par KARPE 1945 - 1948 a fait l'objet de nombreuses études.

S'il se confirme actuellement que dans la rétinite pigmentaire autosomale recessive l'E.R.G. scotopique (onde b) est aboli on peut retrouver parfois de faibles réponses photopiques (onde a).

Dans la maladie de Refsum l'électro-rétinogramme a été pratiqué pour la première fois par VELTEMA et VERJAAL 1961. Il montrait une réponse photopique très altérée et une réponse scotopique abolie.

Depuis l'examen électro-rétinographique est devenu de pratique courante au cours de cette affection.

Ses réponses sont toujours et pour tous les cas publiés très altérées.

THIEBAUT 1961, KOLODNY 1965, BONDUELLE 1966, ROUGIER 1968 l'ont trouvé totalement éteint GALVEZ MONTES 1966 dans un cas recueille une réponse photopique très faible mais pas de réponse scotopique.

Dans nos 3 Cas les électro-rétinogrammes sont totalement éteints.

Ces réponses E.R.G. montrent bien qu'il s'agit d'une dégénérescence tapeto-rétinienne, les troubles sont probablement liés à l'atteinte précoce et extrêmement diffuse des cellules visuelles. Le premier neurone rétinien est complètement atteint.

Cet examen est particulièrement intéressant dans la mesure où il nous permet de faire un diagnostic de dégénérescence tapeto-rétinienne diffuse en cas de tableau ophtalmoscopique atypique, de rétinite pigmentaire sans pigment par exemple.

Il est intéressant de le pratiquer chez des enfants non atteints dans des familles de Refsum (ROUGIER 1968) a examiné toute la famille et a pu constater que chez les deux derniers enfants qui ne présentaient aucun troubles oculaires l'ERG était normal. Pourtant chez le dernier enfant le taux d'acide phytanique était déjà élevé.

Il serait intéressant de renouveler cet examen régulièrement.

E - ANGIOGRAPHIE FLUORESCEINIQUE

L'angiographie fluorescéinique pratiquée dans de nombreux cas de dégénérescence tapéto-rétinienne révèle une fluorescence très précoce apparaissant dès le temps choroïdien et allant s'accroissant au cours des temps suivants.

Pour certains l'image de cette fluorescence très intense serait due à la raréfaction de l'épithélium pigmentaire malade.

L'angiographie fluorescéinique peut révéler également des lésions sous-jacentes de la chorio-capillaire ou de la couche des gros vaisseaux même dans les cas où ophtalmoscopiquement le réseau choroïdien paraît normal.

information. The following information is for your information.

There are two main categories of information that are available.

The first category is information that is available to the public.

The second category is information that is available to the government.

The third category is information that is available to the private sector.

The fourth category is information that is available to the media.

The fifth category is information that is available to the public.

The sixth category is information that is available to the government.

The seventh category is information that is available to the private sector.

The eighth category is information that is available to the media.

The ninth category is information that is available to the public.

The tenth category is information that is available to the government.

The eleventh category is information that is available to the private sector.

The twelfth category is information that is available to the media.

The thirteenth category is information that is available to the public.

The fourteenth category is information that is available to the government.

The fifteenth category is information that is available to the private sector.

L'examen angiographique d'un certain nombre de cas de rétinite pigmentaire a pu permettre à J. FRANCOIS et à J.J. DE LAEY de distinguer trois types différents de rétinite pigmentaire suivant la participation plus ou moins importante du réseau choroïdien sous-jacent.

Dans certains cas les lésions se cantonnent uniquement dans l'épithélium pigmentaire qui présente des zones pathologiques limitées, dans d'autres cas, par endroits et par moments on voit la trame choroïdienne,

enfin, dans d'autres cas la choroïde paraît de façon beaucoup plus marquée.

Les auteurs en concluent qu'il peut y avoir au cours de l'évolution une lésion des vaisseaux choroïdiens sous-jacents (AMALRIC 1969).

Dans la maladie de Refsum l'examen angiographique a été peu pratiqué jusqu'à présent à notre connaissance : 2 cas de GELTER (1969) et chez nos trois malades.

Dans nos trois cas l'angiographie fluorescéinique montre la destruction de l'épithélium pigmentaire sur une étendue plus ou moins importante selon les cas, et la visualisation de la circulation choroïdienne surtout dans le cas n° 1 où l'épithélium pigmentaire a disparu partout sauf au niveau de la fovea.

De ces quelques observations nous pouvons formuler simplement quelques constatations : l'angiographie fluorescéinique ne montre pas de stigmate pathognomonique de la maladie de Refsum ; elle permet seulement d'affirmer la dégénérescence tapéto-rétinienne.

Cet examen est particulièrement intéressant dans la mesure où il peut permettre de trouver, avant une atteinte clinique ou une extinction de l'ERG, un début de lésion de l'épithélium pigmentaire en périphérie, permettant de rattacher une polynévrite, une surdité, une atteinte ichtyosique à leur cause et de faire rechercher l'acide phytanique.

Il serait intéressant de pratiquer cet examen chez les collatéraux non atteints cliniquement ainsi que chez les ascendants et descendants : sa valeur pronostique est considérable.

Enfin il serait intéressant de renouveler cet examen régulièrement.

2°) ANOMALIES PUPILLAIRES :

Elles sont inconstantes puisque présentes seulement dans environ 50 % des cas. Sur les 32 Cas analysés dans la littérature nous les avons retrouvées 18 fois soit un peu plus de 50 %.

Nous les retrouvons 1 fois sur les 3 cas de notre thèse.

Ces anomalies sont :

Myosis avec atteinte plus ou moins complète des réactions pupillaires à la lumière et à l'accomodation convergence.

Nous avons retrouvé le Myosis 13 fois.

Un réflexe photomoteur lent 11 fois

Un réflexe photomoteur aboli 5 fois

La réaction pupillaire à l'accomodation convergence a été retrouvée : lente 8 fois
abolie 6 fois.

Ces réactions pupillaires bien qu'inconstantes sont donc très importantes.

3°) AUTRES ANOMALIES OCULAIRES :

Elles sont beaucoup plus rares.

Une cataracte en soucoupe postérieure a été rapportée dans une dizaine d'observations, en particulier chez le malade de VELTEMA et VERJAAL 1961 et chez celui de THIEBAUT (1939-1961); chez ce dernier malade a été également observé un kyste du vitré. Un ptosis avec paralysie de la latéralité avait été observé dans le cas de HEYCOK et WILSON 1958.

BAUM, TANNENBAUM et KOLODNY 1965 rapportent une observation de maladie de Refsum avec ptosis et dystrophie oedémateuse de la cornée ayant nécessité une greffe perforante. GALVEZ MONTES 1966 décrit un cas avec kératite par lagophtalmie de l'oeil droit et abolition totale de la mobilité extrinsèque.

Dans nos 3 observations personnelles nous avons retrouvé une fois une cataracte juvénile.

UN TABLEAU NEUROLOGIQUE

1°) La Polynévrite :

Elle débute le plus souvent de façon progressive et attire surtout l'attention par les troubles de la marche qu'elle entraîne. Elle réalise une atteinte distale, symétrique, plus marquée au niveau des membres inférieurs où elle prédomine sur la loge antéro-externe.

- L'Amyotrophie est modérée et est aussi à prédominance distale.
- Les réflexes ostéotendineux sont diminués ou abolis.
- Les troubles sensitifs sont relativement peu marqués.

Ils portent surtout sur le sens de position des orteils.

2°) Les troubles cérébelleux :

Il est difficile de les apprécier correctement derrière l'atteinte motrice.

L'Ataxie décrite par Refsum 1946 comme l'un des signes principaux est en fait d'importance variable.

Parmi les différents troubles cérébelleux que l'on peut rencontrer citons : l'ataxie à la station debout et à la marche, l'asynergie et la dysmétrie des mouvements, le tremblement intentionnel.

Sur les 32 cas de la littérature nous avons retrouvé 25 fois quelques troubles cérébelleux.

LES TROUBLES O.R.L.

Une Hypoacousie, voire une surdité complète, est rencontrée dans deux tiers des cas. Sur les 32 cas de la littérature nous l'avons rencontrée 21 fois.

Sur les 3 observations que nous présentons dans cette thèse nous l'avons retrouvée 2 fois.

Bilatérale et de type central elle est souvent précoce et peut se manifester plus de dix ans avant le début de l'atteinte polynévritique. Elle évolue progressivement ou s'accroît brusquement lors des poussées et peut aboutir à la surdité complète.

Son association à la rétinite pigmentaire typique est connue sous le nom de syndrome d'Usher et a fait l'objet de nombreuses études : elle traduit l'atteinte dégénérative simultanée de l'épithélium neurosensoriel de la rétine et de l'organe Corti.

Cette double atteinte se rencontre de manière caractéristique dans le syndrome de Refsum.

Une anosmie ou hypoosmie a été signalée dans une dizaine d'observations, nous la retrouvons chez notre malade n° 2 qui ne présente pas par ailleurs de surdité.

DISSOCIATION ALBUMINO-CYTOLOGIQUE DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

C'est un caractère constant. Cette dissociation albumino-cytologique a été retrouvée chaque fois qu'une ponction lombaire a été faite.

Les chiffres d'albuminorachie sont variables, pouvant être très élevés jusqu'à 6-8 g/litre. Une ponction lombaire a été faite chez nos malades n° 1 et 2 et a montré des résultats fortement positifs. Elle n'a pas encore été faite chez notre 3ème malade qui d'ailleurs ne présente actuellement encore aucun trouble neurologique à l'examen clinique.

Ce tableau neurologique associant une polynévrite sensitivo-motrice distale, une ataxie, une dissociation albumino-cytologique avec ou sans troubles O.R.L. est constant dans la maladie de Refsum mais sa survenue est toujours tardive, n'apparaissant qu'une ou plusieurs décennies après le tableau oculaire ; jusqu'à la découverte d'une anomalie biochimique dans le sérum des malades, sa présence était indispensable pour porter le diagnostic de syndrome de Refsum.

Depuis la découverte faite par KLENK et KAHLKE 1963 de la présence d'acide phytanique dans le sérum des malades atteints de cette affection

on peut en faire le diagnostic avant l'apparition du syndrome neurologique si on pense à faire une recherche d'acide phytanique chez le malade présentant un tableau de dégénérescence tapeto-rétienne lorsque cette recherche est positive.

C'est le cas de la malade n° 3 que nous présentons dans cette thèse.

UN TABLEAU SOMATIQUE GROUPANT DIVERSES ATTEINTES :

Elles sont caractéristiques du syndrome de Refsum mais très inconstantes.

1°) LA CARDIOMYOPATHIE

Elle est assez fréquente : 15 fois sur les 32 cas étudiés. Nous ne l'avons pas retrouvée dans nos 3 observations.

Cliniquement elle est souvent latente ou se résumant à une tachycardie régulière. Elle se traduit surtout par une atteinte électrocardiographique.

La tachycardie sinusale, les troubles du temps de conduction, l'élargissement de QT, les anomalies du segment ST et de l'onde T à type d'ischémie en sont les signes les plus habituels.

2°) DES ANOMALIES SQUELETTIQUES

On peut observer :

a) Une dysplasie épiphysaire :

Le plus souvent sa découverte est radiologique. Elle se traduit par une inégalité des contours articulaires avec destruction du cartilage et remaniement osseux aboutissant à la formation d'exostoses.

Ces dysplasies épiphysaires atteignent épaules, coudes et genoux.

Nous l'avons retrouvée chez notre malade n° 1.

b) Des malformations diverses :

On a décrit des modifications des os des extrémités, des pieds creux et surtout des anomalies portant sur la largeur et la longueur des phalanges carpiennes et tarsiennes particulièrement au niveau du 2e orteil.

Ces anomalies squelettiques se retrouvent dans 20 cas sur les 32 étudiés. Nous en avons trouvé chez notre malade n° 2.

3°) DES ANOMALIES CUTANÉES

Une ICHTYOSE s'observe également assez souvent (18 fois sur 32 et chez nous 2 fois sur 3).

Il s'agit parfois d'un simple aspect rugueux de la peau, parfois d'une desquamation cutanée faite de squames sèches plus ou moins adhérentes, plus ou moins épaisses. Elle respecte habituellement le cuir chevelu et la face.

UN TABLEAU BIOCHIMIQUE

La découverte récente de la présence d'Acide Phytanique dans le sérum des malades caractérise l'affection et constitue l'anomalie biochimique majeure.

La présence de l'acide phytanique dans le sérum des malades est pathognomonique de la Maladie de Refsum mais on ne le retrouve pas toujours.

Ainsi, dans les quatre dernières observations de la littérature où la recherche de cet acide a été effectuée nous avons trouvé deux observations avec acide phytanique positif, les observations de BONDUELLE (1966) et de ROUGIER (1968), et deux cas où l'acide phytanique n'a pas été retrouvé : ce sont les observations de BAUM, TENENBAUM et KOLODNY (1965) et celle de GALVEZ MONTES (1966). Dans nos trois cas l'acide phytanique est présent.

Nous notons encore que la distribution des lipoprotéines plasmatiques est normale et que parfois on peut observer des anomalies du métabolisme du cuivre.

E V O L U T I O N D E L ' A F F E C T I O N

L'affection débute généralement d'une façon insidieuse soit dans l'enfance soit au cours de la deuxième ou de la troisième décennie de la vie.

L'héméralopie est souvent le premier signe puis apparaissent les manifestations rétinienne et souvent une anosmie.

Plusieurs années plus tard, apparition souvent brutale de la neuropathie périphérique et des signes cérébelleux. Puis c'est l'aggravation progressive avec surdité et autres manifestations lorsqu'elles existent.

L'évolution de cette affection est particulière ; elle se fait par poussées entrecoupées de rémissions quasi complètes.

Il faut insister sur le rôle des infections virales dans le déclenchement de ces poussées et insister sur l'extrême sensibilité de ces malades à l'infection et à toute autre forme de stress. C'est un trait commun à la plupart des maladies dégénératives.

La mort peut survenir soit brusquement au cours de l'évolution chronique, soit lors d'une poussée dans un tableau évoquant une paralysie respiratoire brutale avec troubles bulbaires.

A côté de la forme évolutive qui est la plus fréquente, nous avons vu dans nombre d'observation la maladie rester stationnaire durant de longues années. A l'opposé de rares cas ont eu une évolution très

rapide. RICHTERICH rapporte une observation où l'évolution particulièrement rapide a entraîné la mort à l'âge de 7 ans.

Le tableau que nous présentons ci-dessous est un résumé clinique des observations de Maladie de Refsum que nous avons retenues dans la littérature.

N° du cas	Auteurs	Age	Sexe	Consanguinité	CONSTATATIONS CLINIQUES																	Evolution																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
					Signes Neurologiques				Signes Ophtalmologiques				ORL	Manifestations Associées																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
					Atrophie musculaire	Tr. sens. superf. Douleurs	Tr. sens. prof. Sd. Cerebelleux	Diss. Alb. cyt. que	Héméralopie	Rétrocession. CV	Myosis	R. P. M.		R. A. C.	Dégénér. Tapéto rétinienne	Opacités Crist. Surdité	Ichtyose	Manif. osseuses	S. Cardiaques	Autres signes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
1	Refsum 1945	41	H	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+</

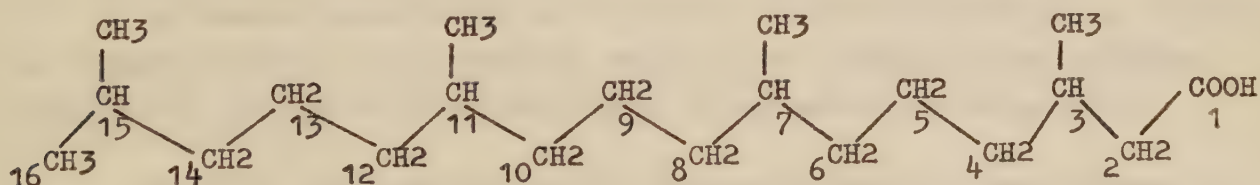
E T U D E B I O C H I M I Q U E

C'est en 1963 que KLENK et KAHLKE ont apporté le sceau d'une individualité biochimique au syndrome clinique décrit par REFSUM, en découvrant dans les viscères d'un enfant atteint de cette affection une surcharge lipidique due à la présence d'un acide gras jusque là inconnu chez l'homme.

Les mêmes auteurs isolaient et identifiaient rapidement ce corps comme étant l'ACIDE PHYTANIQUE décrit en 1952 par HANSEN parmi les acides gras du beurre.

L'acide phytanique a été depuis lors l'objet d'un vif intérêt et des études importantes (KAHLKE & COLL., ELDJARN & COLL., STEINBERG & COLL.) ont tenté de préciser sa distribution et son origine chez l'homme ; ils ont tenté également de préciser son rôle dans la physiopathologie de la maladie de Refsum.

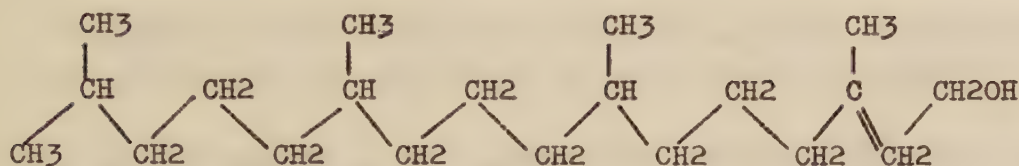
L'acide phytanique est un acide gras ramifié dont la chaîne principale de 16 atomes de Carbone présente 4 radicaux Méthyle : c'est l'ACIDE 3-7-11-15-TETRAMETHYL HEXADECANOIQUE.



ACIDE PHYTANIQUE

Le PHYTOL ne diffère de l'acide phytanique que par une double liaison en 2-3

une fonction alcool primaire en 1



PHYTOL

L'acide phytanique forme de 7 à 20 % des acides gras sériques totaux des malades.

Mise en évidence :

La chromatographie en phase gazeuse fournit actuellement un moyen aisé de séparer les acides gras constitutifs d'un mélange lipidique et permet de les identifier avec vraisemblance en fonction de leur temps de rétention (ceci dans la mesure où la formule précise a été déterminée par des méthodes plus complexes).

On a retrouvé par cette méthode l'acide phytanique dans le sérum d'une douzaine de malades, dans leurs urines et dans certains viscères.

METABOLISME DE L'ACIDE PHYTANIQUE

ORIGINE

La ressemblance entre la structure de l'acide phytanique et celle des intermédiaires du cholestérol avait laissé envisager une synthèse endogène de cet acide en dérivation de la synthèse du cholestérol.

En fait, cette hypothèse est peu vraisemblable. Par contre, la rareté de l'acide phytanique dans la nature (le beurre est le seul aliment qui en contienne en quantité appréciable), et l'identité structurale entre l'acide phytanique et le phytol (composant de la molécule de chlorophylle)

telle que nous l'avons déjà vue, laissent supposer une origine à partir de ce dernier corps, une origine alimentaire, c'est à dire une origine exogène.

Plusieurs expériences sont venues confirmer cette hypothèse :

- L'ingestion massive de phytol décuple les taux sanguins d'acide phytanique 18 heures plus tard chez le sujet normal (AVIGEN).
- Le phytol marqué au ^{14}C administré oralement chez des sujets normaux et d'autres atteints de la maladie de Refsum est absorbé à 70 % et la radioactivité est retrouvée dans l'acide phytanique présent dans la fraction estérifiée des lipides plasmatiques.
- Enfin l'administration d'un régime aussi pauvre que possible en phytol (suppression de tous les végétaux verts et des fruits) et en acide phytanique (suppression du beurre et des graisses animales), semble pouvoir donner une franche diminution de la concentration sanguine en acide phytanique après un délai de 6 à 13 mois. (ELDJARN STEINBERG).

Les résultats seraient encourageants pour la thérapeutique future.

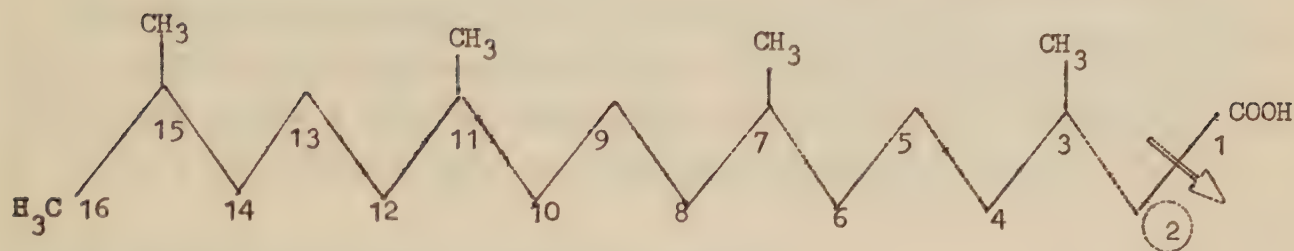
L'explication la plus vraisemblable de l'accumulation pathologique d'acide phytanique dans le sérum des malades serait un blocage à un certain niveau de la dégradation de l'acide phytanique.

CATABOLISME

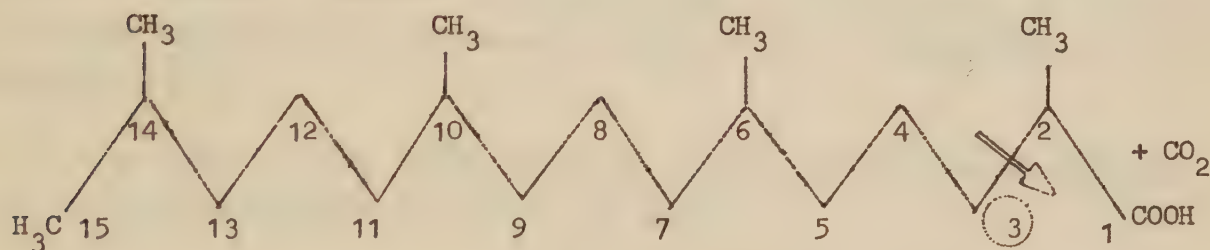
La voie de dégradation habituelle des acides gras est une β -oxydation mais la molécule d'acide phytanique ne peut pas suivre cette voie de dégradation à cause du radical méthyle en position β .

Les voies métaboliques de dégradation de l'acide phytanique seraient doubles :

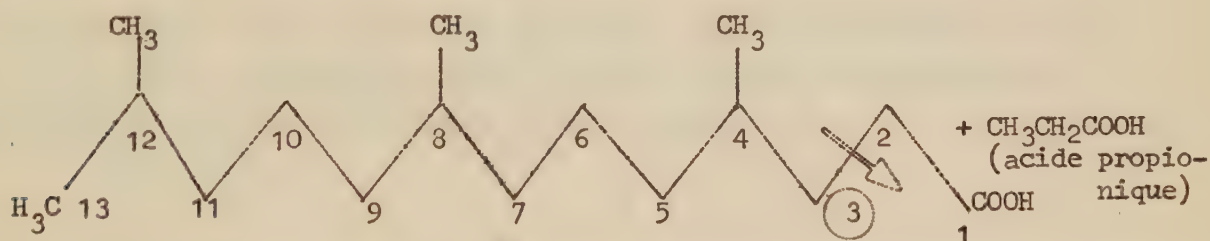
DEGRADATION DE L'ACIDE PHYTANIQUE



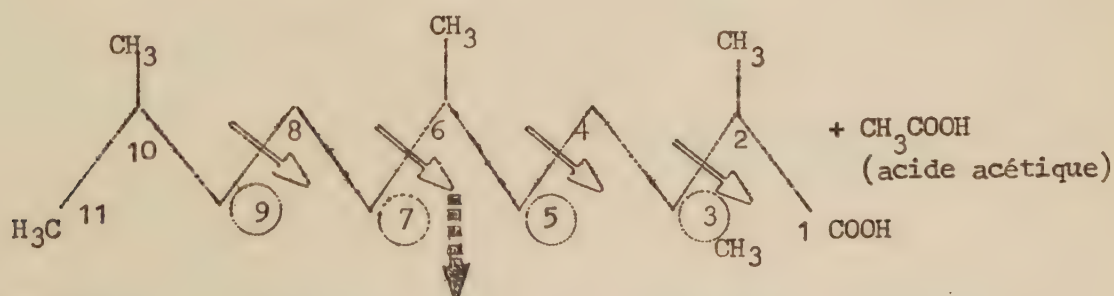
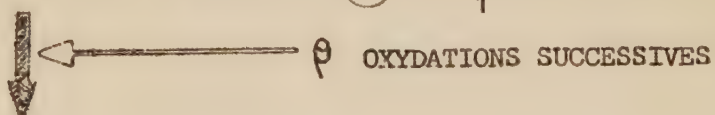
ac. phytanique



ac. pristanique



ac. 4-8-12 trimethyldécanoïque



Produit final de

dégradation : 1 CO₂ + 3 CH₃ CH₂ COOH + 3 CH₃ COOH + 1

D'après STEINBERG & Coll. 1967

- La première voie comprendrait une ω -oxydation suivie de dégradations successives progressant de deux carbones en deux carbones à partir de l'extrémité ω de la molécule.

- La deuxième voie débiterait par une α -oxydation suivie de β -oxydations successives. Elle a été démontrée chez l'animal par l'étude du devenir de la radio-activité après injection parentérale d'acide phytanique marqué : l'acide pristanique, résultat de l' α -oxydation primaire a été retrouvé dans certains tissus animaux et chez l'homme.

ERREUR METABOLIQUE DANS LA MALADIE DE REFSUM

Comme nous l'avons déjà dit, l'accumulation d'acide phytanique traduit un trouble d'une des voies métaboliques précédentes. On pense que le trouble métabolique se situerait au niveau de l' α -oxydation de l'acide phytanique.

En effet l'acide PRISTANIQUE n'a jamais pu être mis en évidence chez les sujets atteints de maladie de Refsum.

La présence d'une surcharge lipidique (acide phytanique) et la notion d'un déficit enzymatique donné ont fait ranger la maladie de Refsum au milieu des Neurolipidoses (voir tableau).

PLACE DE LA MALADIE DE REFSUM DANS LES NEUROLIPIDOSES

SPHINGO- LIPIDOSES	Ganglio- sidoses	G.M.1 entre autres : maladie de LANDING
		G.M.2 maladie de TAY-SACHS
		G.M.3.
		G.D.3. maladie de NORMAN
	Sphingo- myélinose	maladie de NIEMANN-PICK
	Cérébro- sidoses	maladie de FABRY
		maladie de GAUCHER
		LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE
PHYTANOSE	MALADIE DE R E F S U M	
HYPERTRIGLYCERIDEMIE ESSENTIELLE	maladie de BURGER-GRUTZ	
HYPERCHOLESTEROLEMIE ESSENTIELLE	maladie de WOLMAN (xanthomatose généralisée)	
DYSLIPOIDOSES Hypolipidémiques	maladie de TANGIER	
HYPO-LIPOPTEINEMIES	maladie de BASSEN-KORNZWEIG (acanthocytose)	

D'après FONTAINE M., ARON J.J., PERDRIEL G., ROUSSELIE F.

1969

A N A T O M I E P A T H O L O G I E

Les études anatomiques de CAMMERMEYER ont montré que les lésions observées dans la maladie de Refsum se situent surtout au niveau des nerfs périphériques qui sont hypertrophiés de façon diffuse.

L'aspect réalisé est celui d'une polynévrite hypertrophique interstitielle.

Comme dans le Dejerine Sottas on trouve des formations en bulbe d'oignon caractéristiques lorsqu'elles existent, mais inconstantes selon certains auteurs.

Dans la moelle on trouve très régulièrement une atrophie des cordons postérieurs parfois limitée au faisceau de Goll.

La corne antérieure montre des pertes cellulaires avec parfois des signes de dégénérescence. On a trouvé dans certains cas des lésions dans le tronc cérébral, dans le ruban de Reil médian, dans les pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs, dans le faisceau rubro-spinal, dans les faisceaux olivo-cérébelleux et autour des noyaux dentelés.

L'olive inférieure, les noyaux vestibulaires et cochléaires dorsaux, le noyau du vague, le noyau dentelé et le noyau rouge se sont montrés parfois atteints.

Dans les zones atteintes des dépôts de cellules lipopïdiques et une réaction gliale sont également signalés.

Le cortex cérébral est en règle normal.

Les études en microscopie électronique de FARDEAU et ENGEL 1969 ont montré le rôle dans la formation des bulbes d'oignon des cellules de Schwann dont les prolongements s'enroulent autour des fibres nerveuses.

Des anomalies mitochondriales et des inclusions lipoidiques ont été mises en évidence dans le cytoplasme de la cellule de Schwann, mais leur spécificité n'est pas démontrée.

- Du point de vue oculaire, il existe quelques rares examens histologiques de la rétine qui montrent une atrophie rétinienne avec amincissement de toutes les couches.

Les cônes et les batonnets sont complètement absents.

L'épithélium pigmentaire est atrophique, presque sans pigmentation.

Une dégénérescence des cellules ganglionnaires et des couches nucléaires ont été signalées.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

Le jeune Jean-François M..., né en 1948 est vu pour la première fois dans le service d'ophtalmologie de l'Hôpital St Antoine, le 26 Avril 1961, pour une baisse d'acuité visuelle avec héméralopie et rétrécissement concentrique du champ visuel.

Ces troubles ophtalmologiques sont accompagnés d'une baisse importante de l'audition.

L'enfant né par césarienne est fils unique. Il n'a présenté aucun troubles jusqu'à l'âge de 5 ans.

Aucune consanguinité n'est retrouvé dans l'ascendance immédiate.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Les premiers troubles commencèrent à l'âge de 5 ans, ce sont des troubles oculaires,

L'enfant est vu par un ophtalmologiste pour une baisse d'acuité visuelle.

Acuité visuelle oeil droit corrigé 8/10

Acuité visuelle oeil gauche corrigé 7/10

Quatre ans plus tard à l'âge de 9 ans apparaissent les premiers troubles de l'audition, ceux-ci vont augmenter rapidement et en 1959, à l'âge de 11 ans, on pratique un audiogramme qui montre une perte auditive bilatérale de 17 %.

L'acuité visuelle demeure inchangée, mais on découvre fortuitement une héméralopie dont le début réel est difficile à préciser.

L'enfant est suivi régulièrement et en 1961, alors qu'il est âgé de 13 ans, un nouvel examen O.R.L. est pratiqué.

L'audiogramme montre une perte auditive bilatérale de 75 %. Cette aggravation a été très rapide, en quelques mois.

Par ailleurs l'examen oculaire montre :

- une acuité visuelle inchangée.
- un rétrécissement du champ visuel et l'examen du fond d'oeil fait penser à une dégénérescence pigmentaire sans pigments.

L'enfant est alors envoyé à Paris, dans le service d'ophtalmologie de l'Hôpital St Antoine, où il est vu par le Docteur MORAX, le 26 Avril 1961.

L'examen oculaire montre les signes suivants :

L'enfant est atteint d'héméralopie

Acuité visuelle oeil droit 100 + 1,75 7/10; de près n 1,5

Acuité visuelle oeil gauche 70 + 2 7/10; de près n 1,5

Les pupilles sont égales et normales.

Les réactions pupillaires à la lumière et à l'accommodation convergence sont normales.

L'examen au biomicroscope est normal.

L'ophtalmotonus est normal.

L'étude du champ visuel pratiqué au compimètre montre un rétrécissement concentrique important à 15° en photopique, rétrécissement qui s'accroît considérablement en mésopique où il est à 5°.

Ce jeune malade présentait donc à l'âge de 15 ans une rétinite pigmentaire atypique avec héméralopie et rétrécissement considérable du champ visuel associée à une surdité bilatérale avec 75 % de perte binaurale. Ce qui évoquait un processus dégénératif des épithélium sensoriels de la rétine et de l'organe de Corti.

Le tableau neurologique n'apparaît qu'à l'âge de 16 ans, soit onze ans après les premiers troubles oculaires.

Le malade a été hospitalisé à la Salpêtrière pour une polynévrite sensitivo-motrice distale et symétrique de la loge antéro-externe des membres inférieurs, avec amyotrophie modérée et distale, abolition des réflexes ostéo-tendineux, trouble du sens des positions segmentaires des gros orteils.

De légers troubles cérébelleux ont été retrouvés.

Les examens complémentaires pratiqués :

L'examen du liquide céphalo rachidien a montré une importante dissociation albumino cytologique à 5 g/l.

Les examens sanguins étaient normaux.

Les signes ophtalmologiques et O.R.L. étaient identiques à ceux des précédents examens.

Des signes ostéoarticulaires étaient présentés sous forme de dysplasies épiphysaires atteignant les coudes et les genoux.

Pas de troubles cardiaques.

Pas de troubles cutanés.

Devant ce tableau de rétinite pigmentaire atypique associé à une polynévrite sensitivo-motrice distale bilatérale des membres inférieurs, avec dissociation albumino-cytologique importante, surdité et dysplasies épiphysaires on évoque pour la première fois le diagnostic de syndrome de Refsum.

En quelques mois le tableau neurologique a régressé mais le malade a refait une poussée durant laquelle il était pratiquement impotent.

Le 9/10/69, le malade est revu pour contrôle. Il a 21 ans. Il est parvenu à poursuivre ses études et a obtenu son baccalauréat (Mathématiques élémentaires). Il commence à apprendre le Braille et veut se diriger vers l'électronique.

Il est surtout gêné actuellement par sa surdité.

L'examen oculaire montre :

- Acuité visuelle

. De loin O.D. corrigé : 8/10

O.G. corrigé : 7/10

. De près : il voit n2

- Il existe maintenant des anomalies pupillaires : les pupilles sont ectopiques, légèrement décentrées, en myosis serré.

- L'examen du fond d'oeil droit et gauche est identique aux examens précédents.

- Le champ visuel n'a pas bougé.

- Le test de Farnsworth type 100 Hue montre une très légère tritanopie.

- L'électrorétinogramme montre un tracé éteint.

- Enfin, l'angiographie fluorescéinique nous montre que l'épithélium pigmentaire a disparu partout sauf au niveau de la fovea ce qui permet de visualiser la circulation choroïdienne.

Du point de vue neurologique :

Il persiste une amyotrophie importante des muscles de la loge antéro-externe des jambes mais le malade peut marcher.

L'examen de l'audition

montre une perte binaurale de 75 %.

Une recherche d'acide phytanique

faite dans le sérum du malade a été positive. Elle a également été pratiquée chez les parents où elle est négative.

Notre malade présente donc bien les signes de la maladie de Refsum tels que Refsum lui-même les a décrits dans sa première publication : une rétinite pigmentaire atypique avec héméralopie et rétrécissement du champ visuel, des signes pupillaires, une polynévrite sensitivo-motrice, une dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien, une surdité importante et des dysplasies épiphysaires.

De plus, l'acide phytanique ayant été retrouvé dans son sérum, il en possède même les signes biochimiques.

OBSERVATION N° 2

Melle D.... Marion, secrétaire âgée de 45 ans, nous est adressée le 23.11.70 par les neurologues pour examen ophtalmologique.

Elle présente une rétinite pigmentaire connue depuis longtemps et est entrée à l'Hôpital dans le service du Professeur Agrégé DRY le 9.11.70, pour la survenue récente d'une importante atteinte de l'état général et d'une polynévrite sensitivo-motrice des quatres membres.

L'interrogatoire de la malade nous apprend qu'il existe une consanguinité dans la famille, en effet le grand-père maternel a épousé la fille de sa cousine germaine (voir tableau).

La malade a elle-même une soeur âgée de 41 ans qui aurait également une rétinite pigmentaire.

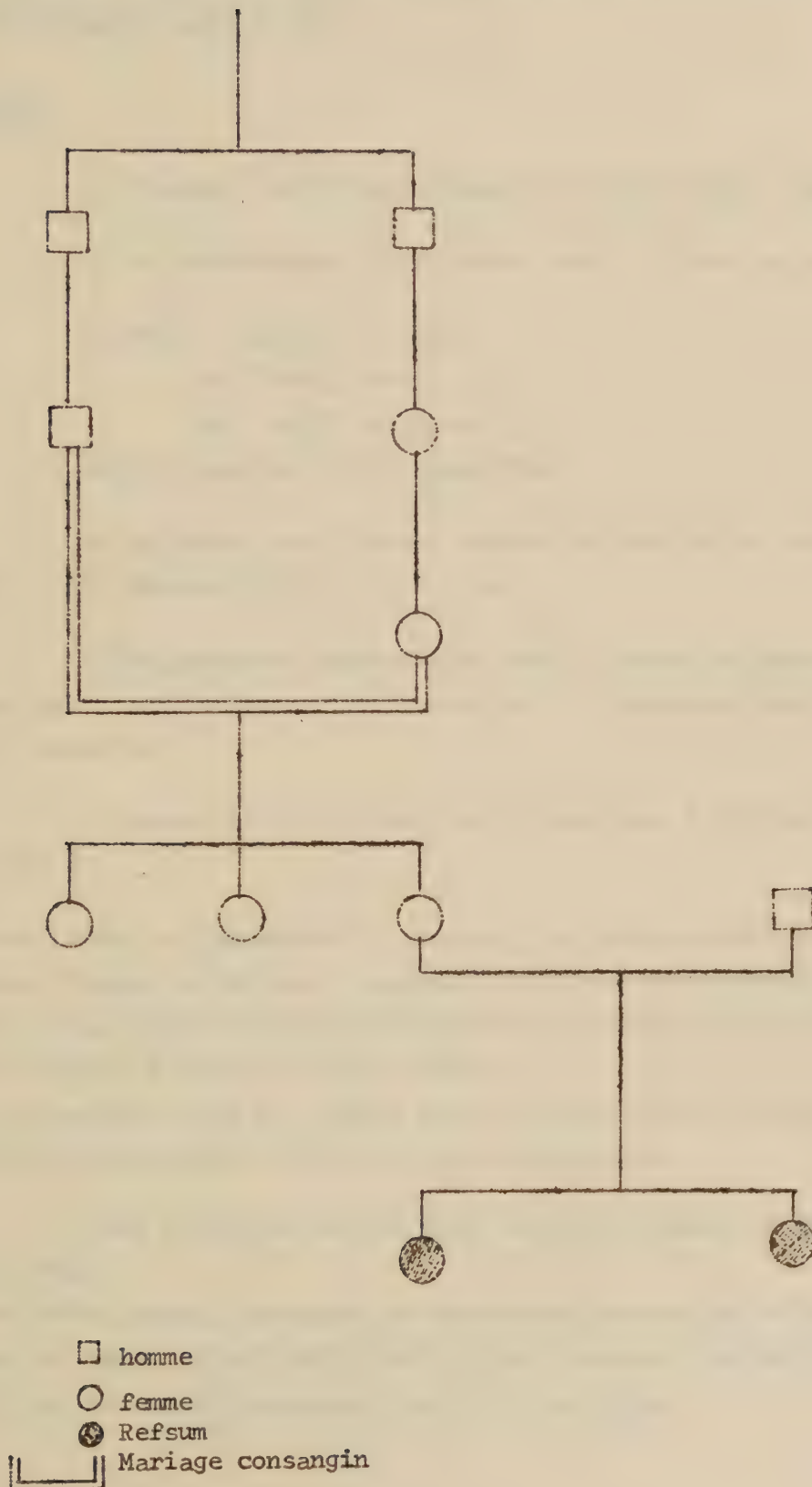
HISTOIRE DE LA MALADIE

Les signes oculaires ont été les premiers en date

- Héméralopie découverte en 1945 alors que la malade était âgée de 20 ans à l'occasion de la mise en évidence d'une rétinite pigmentaire chez sa soeur.
- Le diagnostic de rétinite pigmentaire est également fait chez la malade.
- Une cataracte bilatérale est retrouvée quelques années plus tard et a été opérée à droite en 1966 et à gauche en 1967.

Depuis la même époque la malade est également suivie pour des troubles endocriniens à type de dysménorrhée.

Depuis septembre 1969, on assiste à une atteinte progressive de l'état général avec troubles digestifs à type d'anorexie croissante s'accompagnant d'un amaigrissement important (13 kg) et d'asthénie. Vers Juin 1970 apparition d'un prurit diffus. Pas de lésions cutanées vraies, mais aspect rugueux de la peau.



C'est l'apparition en août 1970 d'un syndrome neurologique de type polynévritique avec difficultés à la marche, instabilité, dysesthésie des jambes qui nécessite son hospitalisation le 9.11.70 dans le service du Professeur Agrégé DRY.

EXAMEN

A l'examen oculaire (Docteur ARON 23.11.70) il existe :

- Une héméralopie importante dont le début se situe vers 1946.

L'acuité visuelle de loin

de l'oeil droit = 0,4

de l'oeil gauche = 0,5

et de près n2 pour chaque oeil.

La patiente est aphaque ayant été opérée de cataracte, oeil droit 1966, oeil gauche 1967.

L'iridectomie segmentaire totale permet cependant d'apprécier les réactions pupillaires à la lumière et à l'accomodation convergence qui sont lentes.

L'examen du fond d'oeil est identique à droite et à gauche et montre :

- Une rétinite pigmentaire typique ; la pigmentation se distribue sous forme d'amas stellaires rappelant bien les ostéoblastes dans la région équatoriale atteignant la périphérie et affleurant au pôle postérieur.
- La région fovéolaire est normale.
- Les artères sont si grêles que certaines sont invisibles.
- Les papilles sont nettes et non décolorées.

Donc rétinite pigmentaire que les examens complémentaires vont confirmer.

- Le champ visuel pratiqué au campimètre montre un rétrécissement important du champ visuel bilatéral. Rétrécissement important à 20° en photopique qui s'accroît en mésopique où il est à 10°.

- L'électrorétinogramme pratiqué le 13.11.70 est éteint.
- L'angiographie fluorescéinique renforce le diagnostic de rétinite pigmentaire en montrant des altérations diffuses de l'épithélium pigmentaire avec migration pigmentaire périphérique et des zones d'atrophie chorio-rétiniennes très importantes.

Devant cette rétinite pigmentaire ancienne associée depuis un mois à une polynévrite sensitivo-motrice distale on évoque un syndrome de Refsum et on demande un bilan du métabolisme des lipides avec en particulier une recherche d'acide phytanique.

L'examen neurologique (Professeur DRY 18.11.70) met en évidence :

Aux membres inférieurs : une diminution de la force musculaire distale avec hyposthésie "en chaussettes" n'atteignant pas le genou, portant sur tous les modes de sensibilité.

Aux membres supérieurs : Une diminution de la force musculaire distale des deux mains portant surtout du côté droit, une hyposthésie distale à tous les modes, une amyotrophie de l'éminence thénar droite et gauche.

Par ailleurs les réflexes ostéo-tendineux sont tous abolis.

Les cutanés plantaires indifférents.

Il s'agit donc bien d'une polynévrite sensitivo-motrice distale des quatre membres.

On trouve également quelques troubles cérébelleux statiques et cinétiques difficile à affirmer vu les troubles de la motricité.

Les examens complémentaires :

- Une ponction lombaire faite le 17.11.70 montre une dissociation albumino-cytologique importante avec une albuminorrachie à 8,25 g/l et pas de cellules.
- Une biopsie neuro-musculaire est pratiquée le 17.12.70, mais elle n'apporte pas de résultats spécifiques comme c'est le cas la plupart du temps malgré les résultats trouvés par CAMMERMEYER.

- Un bilan électrique de l'excitabilité du système neuro-musculaire montre un important ralentissement de la conduction dans le territoire du nerf sciatique.
- L'électromyogramme fait le 1.12.70 montre des signes importants de dénervation périphérique partielle bilatérale à prédominance distale.
- L'électro-encéphalogramme ne montre pas de lésions.

AUTRES SIGNES :

Les troubles de l'audition :

Pas de surdité, mais par contre on retrouve le 4.12.70

- une Anosmie : la malade ne reconnaît plus les odeurs (lavande, élixir parégorique, camphre, éther).

Les signes cutanés :

On peut parler d'ichtyose dans la mesure où la peau à un aspect rugueux.

Les signes ostéo-articulaires :

Pas de dysplasie épiphysaire mais la radio des pieds montre une anomalie caractéristique de la maladie de Refsum, une brièveté des 4^e et 5^e métatarsiens prédominant à gauche.

Signes cardio-vasculaires :

On n'en retrouve pas.

Par ailleurs le reste de l'examen général (poumons, abdomen, tube digestif) est normal.

Le syndrome biochimique :

Bilan lipidique :

- lipides totaux 6,70 g/l
- triglycérides 2,35 g/l

Electrophorèse :

- Alpha lipoprotéines 35 %
- Beta lipoprotéines 65 %

Enfin le 16 décembre 1970, résultats de la recherche d'acide phytanique dans le sérum de la malade faite par LAUDAT qui répond : positive = 39,3 % (de la fraction triglycérides des acides gras totaux).

Les autres examens ne présentent pas d'anomalies intéressantes.

Ces résultats confirment notre diagnostic de syndrome de Refsum et permettent même de parler de Maladie de Refsum.

La malade sort de l'hôpital le 14.12.70 avec un régime strict dépourvu de phytol et d'acide phytanique.

Elle a été revue le 20.1.70 :

Une amélioration est constatée, elle marche mieux bien que l'équilibre soit difficile, amélioration surtout notable à la main droite qui était la plus atteinte.

Donc améliorations s'amorçant environ trois mois après le début du syndrome neurologique. Est-ce une amélioration spontanée ? est-ce une amélioration consécutive au régime ? Seul l'avenir pourra répondre.

Des examens d'acide phytanique seront répétés régulièrement.

Cette observation est typique de la maladie de Refsum et de tous les problèmes évolutifs et thérapeutiques qu'elle pose.

Ajoutons qu'une recherche d'acide phytanique a été pratiquée chez la mère de notre malade, elle est négative ; chez la soeur de cette malade où elle est fortement positive comme nous le verrons dans l'observation n° 3 qui est celle de Melle... Perette soeur de notre malade.

Terminons en disant un mot des troubles digestifs et endocriniens décrits chez cette malade, ils ont été observés dans certains nombres de cas de la littérature et si on ne leur trouve pas actuellement d'explication certaine on semble les rattacher à un désordre hypothalamo-hypophysaire.

OBSERVATION N° 3

La dernière observation que nous présentons est celle de la soeur de notre malade précédente.

Son observation est peu complète d'une part par la pauvreté des symptômes cliniques et d'autre part par le peu de temps que nous avons pu lui consacrer dans la mesure où nous ne l'avons convoquée qu'après les résultats de sa soeur.

Bien que peu développée cette observation nous paraît la plus intéressante quand aux possibilités d'ouverture thérapeutique qu'elle permet d'envisager dans l'avenir.

Melle Perrette âgée de 41 ans est vue pour la première fois dans le service le 14.12.70.

C'est la soeur de notre malade précédente et elle présente une rétinite pigmentaire connue depuis 1945 alors qu'elle était âgée de 16 ans.

Depuis 1950 elle est également suivie pour des troubles de l'audition à type d'hypoacousie au début ; cette hypoacousie s'est aggravée régulièrement et on peut actuellement parler de surdité puisque sa perte binaurale qui était de 34,1 % en 1959, de 57,6 % en 1964 est actuellement de 71,4 %.

Cette association de rétinite pigmentaire et de surdité l'avait fait apparenter au syndrome de Usher dont nous avons parlé précédemment.

A l'examen ophtalmologique (Docteur ARON 14.12.70) : Héméralopie importante dont le début se situe en 1945.

Vision de loin corrigée

oeil droit (90 + 1,25) -	2,75	7/10
oeil gauche (90 + 1,25) -	4	7/10

Vision de près

oeil droit (90 + 1,25) n2- ..

oeil gauche (90 + 1,25) - 1 n3- 0

L'examen du fond d'oeil est identique à droite et à gauche et montre :

Une rétinite pigmentaire typique avec amas pigmentaire rappelant les ostéoblastes dans la région équatoriale et à la périphérie.

La région maculaire est normale

Les vaisseaux sont très grêles

Les papilles sont décolorées jaunes chamois.

Donc rétinite pigmentaire que les examens complémentaires vont confirmer

- Rétrécissement concentrique du champ visuel bilatéral
- L'électroretinogramme est éteint.

L'angiographie fluorescéinique montre de larges placards d'atrophie de l'épithélium pigmentaire disséminés surtout à la périphérie.

En plus des zones fluorescentes on retrouve la présence et la confluence de migrations pigmentaires à la périphérie.

Les artères sont très grêles.

L'examen de l'audition montre une perte binaurale de 71,4 %.

Un examen neurologique clinique pratiqué par le Professeur Agrégé DRY est complètement négatif.

Par ailleurs une recherche d'acide phytanique sérique est faite elle est fortement positive 37,3 % (de la fraction triglycéride des acides gras totaux).

Cette malade qui présente un syndrome biochimique positif, un syndrome oculaire et un syndrome auditif mais qui n'a pas encore fait de syndrome neurologique nous montre qu'il est possible de faire le diagnostic de maladie de Refsum précocement avant l'atteinte neurologique.

Ici nous avons fait faire une recherche d'acide phytanique parce que nous avons diagnostiqué la maladie chez la soeur de cette malade.

Faut-il faire systématiquement une recherche d'acide phytanique chez tout malade porteur d'une rétinite pigmentaire autosomale récessive ?

Nous savons qu'on ne retrouve pas constamment l'acide phytanique dans tous les syndromes de Refsum mais il pourrait être intéressant de le rechercher dans la mesure où l'atteinte biochimique ne semble pas liée à l'intensité du tableau clinique.

Ce dépistage précoce nous offrirait peut-être des résultats thérapeutiques dans l'avenir.

C O N C L U S I O N S

Le syndrome de Refsum ou Heredopathia Atactica Polyneuritiformis est une affection qui n'a été isolée que depuis très peu de temps en 1945, mais dont l'étude et la connaissance ont progressé rapidement.

Les données cliniques et génétiques ont été fixées très rapidement dès 1946 par Refsum lui-même.

Du fait du nombre restreint des autopsies l'anatomo-pathologie reste encore mal élucidée, mais ce sont les découvertes biochimiques récentes qui nous apportent les notions les plus intéressantes.

Jusqu'à la découverte faite par KLENK et KAHLKE en 1963 de la présence d'acide phytanique dans le sérum des malades atteints de cette maladie, le syndrome de Refsum était situé dans les affections abiotrophiques entre le groupe des hérédo-ataxies et les atrophies du type Charcot-Marie.

La présence de cet acide gras qui ne se retrouve pas dans le sérum et les tissus des sujets normaux a fait ranger cette affection par certains auteurs dans le cadre des neurolipidoses.

Lors de sa première description Refsum s'interrogeait sur l'individualité du syndrome. Les études cliniques ont confirmé qu'il s'agissait bien d'une entité nouvelle et la découverte d'un facteur chimique spécifique pose le problème du remplacement du mot syndrome par celui de maladie de Refsum.

Refsum a récemment proposé de distinguer les cas avec acide phytanique ou "maladie de Refsum" de ceux où cet acide n'est pas retrouvé ("syndrome de Refsum").

Les trois malades que nous présentons, membres de deux familles non apparentées entre elles, illustrent bien la maladie de Refsum vue sous ses différents aspects.

La première observation présente sur le plan clinique tous les éléments qui ont permis à Refsum d'isoler cette entité ; le syndrome biologique y est positif, et nous voyons cette maladie débiter chez un très jeune enfant puisque les premiers signes sont apparus à l'âge de 5 ans. On ne retrouve pas de consanguinité chez les parents.

Nous insisterons particulièrement sur les deux derniers cas dans la mesure où ils illustrent bien le côté familial et héréditaire de la maladie. Nos deux malades sont en effet soeurs et une consanguinité est retrouvée chez leurs grands parents.

L'observation n°2 présente tous les caractères cliniques, génétiques et biochimiques de la maladie.

L'observation n° 3 est très intéressante par la pauvreté de sa symptomatologie clinique : elle ne présente qu'un syndrome oculaire et des troubles de l'audition. Cependant la recherche d'acide phytanique est chez elle fortement positive.

Cette dernière observation nous permet de terminer ce travail en insistant tout particulièrement sur l'intérêt et l'importance du syndrome oculaire. En effet, d'un point de vue diagnostique sa présence est indispensable pour envisager l'hypothèse de maladie de Refsum, et d'un point de vue pronostique, dans la mesure où son apparition précède d'une ou deux décennies les troubles neurologiques, il justifie la recherche systématique d'acide phytanique dans le sérum des malades atteints de rétinite pigmentaire ; on peut alors tenter, si la recherche est positive, la mise en oeuvre d'un traitement immédiat.

Le seul traitement connu à l'heure actuelle est un régime dépourvu de phytol et d'acide phytanique ; les résultats en sont encore très controversés mais certains auteurs affirment avoir eu des améliorations.

Il est donc permis d'espérer qu'un traitement précoce puisse sinon guérir, du moins améliorer les malades en attendant d'autres découvertes biochimiques.

C'est sur cette note optimiste que nous terminerons notre travail.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. OFFRET

Professeur MILLIEZ

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

ARDOUIN, PECKER, PETIT J., FEUVRIER Y.M.

Manifestations neuro-oculo-cutanées au cours d'une maladie de Refsum.

Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtalm. 1963 76, 137-139

ASHENHURST E.M., MILLAR J. H., MILLIKEN T.G.

Refsum's syndrome affecting a brother and two sisters

Brit. Med. J. 1958 5093, 415-417

ATTAL C.

La maladie de Refsum

Méd. Inf. 1968 75 2, 151-154

BAMATTER, FRANCESCHETTI A., KLEIN D.

Aspects cliniques, ophtalmologiques et génétiques des abiotrophies neuro-rétiniennes en pédiatrie.

Bibl. Paediat., Basel 1961 76 1, 120

BAUM J.L., TANNENVAUM M., KOLODNY E.H.

Refsum's syndrome with corneal involvement

Amer. J. Ophtalm. 1965 60, 699-708

BIDER E.

Zur Kenntnis des "Refsumschen Syndrom" Retino-pathia pigmentosa bei hereditärer Enzymopathie des Fetts-toffwechsel

Ophtalmologica, Basel, 1966 152 5, 356-363

BILLINGS J.J., O'CALLAGHAN J., O'DAY K.

Refsum's syndrome : heredopathia atactica polyneuritiformis.

Trans. Ophtalm. Soc. Austr. 1957 17, 131-136

BONDUELLE M., BOUYGUES P., LORMEAU G., DELOUX G., LAUDAT P., WOLF L.M.

Maladie de Refsum : Etude des lipides du sérum et des urines

Rev. Neuro. 1966 115 5, 933-942

BONDUELLE M.

La place singulière de la Maladie de Refsum parmi les neuropathies hérédo-familiales.

Cah. Collège Méd. Hôp. Paris 1967, 8 8, 699-702

CAMPELL A.M.G., WILLIAMS E.R.

Natural history of a Refsum's syndrome in a Gloucestershire family.

Brit. Med. J. 1967 3 5568 , 777-779

CLARK D.B. & CRITCHLEY M.

Heredopathia atactica polyneuritiformis

Pra. Roy. Soc. Méd. J. 1951, 44, 689-690

DEJEAN Y.

Oeil et surdité

Thèse Montpellier 1961

DEREUX J.

La Maladie de Refsum

Gaz. Med. Fran. 1964 71 5 , 817-825

DEREUX J.

La Maladie de Refsum

Rev. Neurol. (Paris) 1963 109 6 , 599-608

DUKE ELDER S.

System of ophtalmology

London, H Kympton Publisher 1967 pp 488-491

ERDSTROM R., GRONTOFT O., SANDRING H.

Refsum's disease ; three siblings, one autopsy

Acta Psychiat. Scand. 1959 34 , 40-50

FRANCESCHETTI A., FRANCOIS J., BABEL J.

Les hérédo-dégénérescences chorio-rétiniennes (dégénérescences tapéto-rétiniennes)

Rapp. Soc. Franç. Ophtalm. Vol II, pp 1085-1091 Masson Ed. 1963

FRANCOIS J.

L'hérédité en ophtalmologie

1958 : 875 p (Mal de Refsum pp 653, 280)

FREYCON F.

Le syndorme de Refsum

Pédiatrie 1961 16 4 , 411-415

GALVEZ MONTES J., MOLINA NEGRO P.

Enfermedad de Refsum

Arch. Soc. Ophtal. Hispano-Amer 1966 26 4 , 253-264

GELTZER A.I., BERSON E.L.

Fluorescein angiography of hereditary retinal degenerations
Arch. Ophthalm. Chicago 1969 81 6 , 776-782

GIRARD P.F., ROUGIER J., RAVAUULT M., GIROD M.

La Maladie de Refsum
Bul. Soc. Ophthalm. Franç. 1970 70 2 , 243-249

GORDON N., HUDSON R.E.B.

Refsum's syndrome : heredopathia atactica polyneuritiformis :
a report of 3 cases including a study of the cardiac pathology.
Brain 1959 82 1 , 41-54

GREPIN F.

La Maladie de Refsum : mise au point des données actuelles.
Thèse Lyon 1967

HEYCOCK J.B., WILSON J.

Diabetes mellitus in a child showing features of Refsum's syndrome.
Arch. Dis. Child. 1958 33 , 320-322.

KAHLE W., RICHTERICH R.

Refsum's disease (Heredopathia atactica polyneuritiformis) : an
inborn error of lipid metabolism with storage of 3-7-15 tetra-
methyl hexadecanoic acid.
Amer. J. Med. Ass. 1965 39 , 237-241

KAHLKE W.

Some biochemical aspects of Refsum's disease
Montréal 1967 pp 17-22 Analyse in : 1967 154 50.

KAHLKE W. & WAGENER

Conversion du phytol en acide phytanique et son incorporation
dans les fractions lipidiques dans l'heredopathia atactica poly-
neuritiformis
METABOLISM ; 1966 15 , 8 , 687-693

KOLODNY E.H., HASS W.K., LANE B., DRUCKER W.D.

Refsum's syndrome. Report of a case including electron micros-
copic studies of the liver.
Arch. Neurol. (Chicago) 1955 12 6 , 583-596.

NORDHAGEN E., GRONDAHL J.

Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum's disease)
Acta Ophthalm. Kbh 1964 42, 629-633

OLESON T.R.

A case of heredopathia atactica polyneuritiformis. Morbus Refsum.
Acta psychiat. & neurol. Scand. 1957 32 , 83-88.

PECKER J., FEUVRIER Y.M., LE HUEROU Y.

Maladie de Refsum. Diagnostic avec certaines polyradiculonévrites à rechutes.

Rev. Neuro. Paris 1963 109 1 , 39-44

PETIT J.

Le syndrome de Refsum : ses manifestations ophtalmologiques. A propos d'un cas.

Thèse Rennes 1963

REESE & BARETA J.

Heredopathia atactica Polyneuritiformis

J. Neuropath. & Exper. Neurol. 1950, 9, 385

REFSUM S.

Heredo ataxia hemeralopica polyneuritiformis. A familial syndrome not previously described.

Nord Medi. Stockholm 1945 28 , 2682-2686

REFSUM S.

Heredopathia atactica polyneuritiformis. A familial syndrome not hitherto described ; contribution to clinical study of hereditary diseases of nervous system.

Acta Psychiat. Neurol. Scand. suppl. 1946 38 , 1-303

REFSUM S., SALOMONSEN L., SKATVEDT M.

Heredopathia atactica polyneuritiformis in children.

J. Pediat. 1949 35 , 335-343

REFSUM S.

Heredopathia atactica polyneuritiformis.

J. of. Nerv. & Mental dis. (Chicago New-York) 1952, 116, 1046-1050

REFSUM S.

Heredopathia atactica polyneuritiformis, reconsidération.

Wld. Neurol. 1960 1 , 335-347.

RIBADEAU DUMAS J.L.

La Maladie de Refsum.

Presse Médicale Paris 1969 77 55 , 2085-2090

RICHTERICH R., KAHLKE W., VON MICHELEN P.

Heredopathia atactica polyneuritiformis, ein angeborener Defekt im Lipides Alfwechsel mit Speicherun von 3-7-11-15 hexadecan. (Annales pediat. Genevèe 1963)

ROSS FLEMING

Refsum's syndrome. An unusual hereditary neuropathie
 Jour. of Neuropath. & Exper. neurol. 1956, 15, 340

ROUGIER J., SCHOTT B., MASSON R., DAVID M.

La Maladie de Refsum. A propos d'un cas avec documents ophtalmo-
 logiques.

Rev. Oto-Neuro-Opht. 1968 40 2 , 99-103

SCHOTT B., MASSON P., QUINCY C., HOSOTTE P.

Etude clinique et biologique d'une famille de maladies de Refsum.
 Thiébaud Rev. Neurol. Paris 1968 118 3 , 230-236

SKRE H., ELDJARN L., TRY K., STOKKE O.

Refsum's disease. Report of a new case and some remarks regarding
 the metabolic error in question. II Sec. Int. Cong. Neuro-genet.
 World Fed. Neurol. (Montréal) sept. 1967 17-22 - Analyse in
 Exc. Med. Int. Cong. 1967 154 , p. 50

STEINBERG D., AVIGAN J., MISE C. & BAXTER J.

Phytanic acid formation and accumulation in phytol. Fed rats.
 Bioch. Biophys. Res comu. 1965, 19, 412-413

THIEBAUT F., LEMOYNE J., GUILLAUMAT L.

Revue Neuro (Paris) 1939 - 40 T. 71 , 71-75

THIEBAUT F., LEMOYNE J., GUILLAUMAT L.

Maladie de Refsum

Revue Neuro. (Paris) 1961 104 2 , 152-154

THIEBAUT F.

Intervention à propos de la Communication de MM Von Bogaert et
 Coll sur la neuro-pathologie de la maladie de Refsum.
 Revue Neuro. (Paris) 1967 116 3

TOUSSAINT D., COERJ C., TOPPET N.

Heredopathia atactica polyneuritiformis (syndrome de Refsum) ;
 constations cliniques et biopsiques.
 Bull. Soc. Belge Ophtalm. 1959 122 , 383-402

VAN BOGAERT, VAN MECHELEN, MARTIN & GUAZZI

Sur la neuropathologie de la maladie de Refsum-Thiebaud.
 Revue Neuro 1967 116 , 229-231

VELTEMA A.N., VERJAAL A.

Sur un cas d'hérédoopathie ataxique polynévritique (maladie de
 Refsum)
 Rev. Neurol. Paris 1961 104 1 , 15-23

